

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ursofalk 250 mg/5 ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 ml suspenze (= 1 odměrka přípravku Ursofalk) obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholové (UDCA).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík (11,39 mg/5 ml), kyselina benzoová (7,5 mg/5 ml) a propylenglykol (50 mg/5 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Popis přípravku: bílá homogenní perorální suspenze s malými vzduchovými bublinami a citrónovou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba primární biliární cholangitidy (PBC) bez známek dekompenzace jaterní cirhózy.

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů. Konkrementy nesmějí být větší než 15 mm a nesmějí být kontrastní na rentgenovém snímku. Funkční schopnost žlučníku musí být i přes jejich přítomnost zachována.

Pediatrická populace

Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí a dospívajících od 1 měsíce do 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování přípravku je individuální v závislosti na indikaci.

Disoluce cholesterolových žlučových konkrementů

Obvyklá denní dávka UDCA (přípravku Ursofalk) je 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, což odpovídá:

tělesná hmotnost	odměrka*	ekvivalent v ml
5 – 7 kg	¼	1,25
8 – 12 kg	½	2,50
13 - 18 kg	¾ (= ¼ + ½)	3,75
19 - 25 kg	1	5,00

26 – 35 kg	1 ½	7,50
36 – 50 kg	2	10,00
51 - 65 kg	2 ½	12,50
66 – 80 kg	3	15,00
81 – 100 kg	4	20,00
nad 100 kg	5	25,00

* 1 odměrka (≈ 5 ml perorální suspenze) obsahuje 250 mg UDCA

Ursofalk se užívá večer před spaním. Přípravek musí být užíván pravidelně.

Průměrná doba potřebná k disoluci konkrementů se pohybuje přibližně od 6 měsíců do 2 let. Jestliže po 12 měsících nedojde ke zmenšení žlučových kamenů, je pokračování v léčbě neúčelné.

V průběhu léčby je třeba zhodnotit léčebný účinek každých 6 měsíců sonografickou nebo rentgenologickou kontrolou. Při kontrolách je nutno rovněž sledovat, zda nedošlo ke kalcifikaci konkrementů. V takovém případě musí být léčba ukončena.

Léčba PBC

Denní dávka je závislá na tělesné hmotnosti a činí přibližně 14±2 mg UDCA /kg/den.

První 3 měsíce léčby se přípravek užívá rozděleně v několika dílčích dávkách denně. Pokud dojde ke zlepšení parametrů jaterních funkcí, může se denní dávka podávat 1x denně večer.

Tělesná hmotnost (kg)	Odměrka přípravku Ursofalk *			
	první 3 měsíce léčby			následně
	ráno	v poledne	večer	večer (1x denně)
8 – 11	-	1/4	1/4	½
12 – 15	1/4	1/4	1/4	¾
16 – 19	1/2	-	1/2	1
20 – 23	1/4	1/2	1/2	1 ¼
24 – 27	1/2	1/2	1/2	1 ½
28 – 31	1/4	1/2	1	1 ¾
32 – 39	1/2	1/2	1	2
40 – 47	1/2	1	1	2 ½
48 – 62	1	1	1	3
63 – 80	1	1	2	4
81 – 95	1	2	2	5
96 – 115	2	2	2	6
nad 115 kg	2	2	3	7

Převodní tabulka

	Perorální suspenze	Kyselina ursodeoxycholová
1 odměrka	≈ 5 ml	≈ 250 mg
¾ odměrky	≈ 3,75 ml	≈ 187,5 mg
½ odměrky	≈ 2,5 ml	≈ 125 mg
¼ odměrky	≈ 1,25 ml	≈ 62,5 mg

* 1 odměrka (= 5 ml perorální suspenze) obsahuje 250 mg UDCA

Přípravek Ursofalk musí být užíván podle výše uvedeného doporučeného léčebného schématu. Přípravek je nutno užívat pravidelně. Délka léčby u PBC není časově omezena.

U pacientů s PBC se v ojedinělých případech mohou na počátku léčby zhoršit klinické příznaky onemocnění, například svědění. V takovém případě je třeba nejprve v léčbě pokračovat sníženou denní dávkou perorální suspenze 1x denně. Tuto denní dávku je pak možno postupně zvyšovat (zvýšení denní dávky 1x týdně) až do dosažení původně předepsané dávky.

Pediatrická populace

Děti a dospívající s cystickou fibrózou ve věku 1 měsíc až 18 let

20 mg/kg/den rozděleně ve 2-3 dávkách, pokud je to nezbytné, lze dávku zvýšit až na 30 mg/kg/den.

Velmi vzácně jsou postiženy děti s tělesnou hmotností do 10 kg. V tomto případě se má použít komerčně dostupná jednorázová injekční stříkačka.

Děti s tělesnou hmotností do 10 kg: dávka 20 mg UDCA/ kg/den

Odměrný prostředek: jednorázová injekční stříkačka

Tělesná hmotnost (kg)	Ursofalk (ml)	
	ráno	večer
4	0,8	0,8
4,5	0,9	0,9
5	1,0	1,0
5,5	1,1	1,1
6	1,2	1,2
6,5	1,3	1,3
7	1,4	1,4
7,5	1,5	1,5
8	1,6	1,6
8,5	1,7	1,7
9	1,8	1,8
9,5	1,9	1,9
10	2,0	2,0

Děti a dospívající se tělesnou hmotností nad 10 kg: Dávka 20–25 mg UDCA/kg/den

Odměrný prostředek: odměrka

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka UDCA (mg/kg tělesné hmotnosti)	Odměrka přípravku Ursofalk (5 ml)	
		ráno	večer
11 – 12	21-23	½	½
13 – 15	21-24	½	¾
16 – 18	21-23	¾	¾
19 – 21	21-23	¾	1
22 – 23	22-23	1	1
24 – 26	22-23	1	1¼
27 – 29	22-23	1¼	1¼
30 – 32	21-23	1¼	1½
33 – 35	21-23	1½	1½
36 – 38	21-23	1½	1¾
39 – 41	21-22	1¾	1¾
42 – 47	20-22	1¾	2
48 – 56	20-23	2¼	2¼
57 – 68	20-24	2¾	2¾

69 – 81	20-24	3¼	3¼
82 – 100	20-24	4	4
>100		4½	4½

Převodní tabulka

	Perorální suspenze	Kyselina ursodeoxycholová
1 odměrka	= 5 ml	= 250 mg
¾ odměrky	= 3,75 ml	= 187,5 mg
½ odměrky	= 2,5 ml	= 125 mg
¼ odměrky	= 1,25 ml	= 62,5 mg

4.3 Kontraindikace

Ursofalk nesmí užívat pacienti s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku, žlučové kyseliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutním zánětem žlučníku nebo žlučových cest
- obstrukcí vývodných žlučových cest (obstrukce choledochu nebo cystiku)
- častými záchvaty biliární koliky
- RTG kontrastními kalcifikovanými žlučovými konkrementy
- porušenou kontraktilitou žlučníku

Pediatrická populace

- neúspěšná portoenterostomie nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Ursofalk musí být užíván pod lékařským dohledem.

V prvních 3 měsících léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy AST, ALT a GMT ve 4týdenních intervalech, později jedenkrát za čtvrt roku.

Kromě zjištění, zda pacienti léčení pro PBC reagují na léčbu či nikoli, by toto sledování mohlo umožnit včasné rozpoznání potenciálního rizika hepatálního poškození, zvláště u pacientů v pokročilém stádiu PBC.

Použití k disoluci cholesterolových žlučových kamenů

Pro zhodnocení účinnosti léčby a včasné zjištění případné kalcifikace konkrementů se za 6-10 měsíců (v závislosti na velikosti konkrementů) má provést orální cholecystografie s přehlednými snímky vstoje a vleže nebo sonografie.

Přípravek nemá být užíván, jestliže žlučník není možné zobrazit rentgenovým vyšetřením.

Ženy užívající Ursofalk k disoluci žlučových kamenů mají užívat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů (viz bod 4.5 a 4.6).

Použití k léčbě pokročilého stádia PBC

Velmi vzácně byla pozorována dekompenzace jaterní cirhózy, která částečně ustoupila po ukončení léčby.

U pacientů s PBC se v ojedinělých případech mohou na počátku léčby zhoršit klinické příznaky onemocnění, například svědění. V takovém případě je třeba v léčbě pokračovat dávkou jedna odměrka přípravku Ursofalk (250 mg UDCA) denně. Tuto denní dávku je pak možno postupně zvyšovat tak, jak je uvedeno v bodě 4.2.

Pokud se objeví průjem, je nutné snížit dávku přípravku a v případě přetrvávajícího průjmu má být terapie ukončena.

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,39 mg sodíku v jedné odměrce (5 ml).

Při dávkách do 10 ml (2 odměrky) tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Při maximální dávce 35 ml (7 odměrek) tento přípravek obsahuje 79,7 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,5 mg kyseliny benzoové v jedné odměrce (5 ml).

Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg propylenglykolu v jedné odměrce (5 ml).

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky jako cholestyramin nebo colestipol se mohou vázat na UDCA ve střevě a snižovat tak její vstřebávání a účinnost. Proto není současné užívání uvedených látek s UDCA účelné. Podobně mohou působit i antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo hydroxid hlinitý/křemičitan hořčíku.

Pokud je současná léčba přípravkem obsahujícím některou ze zmíněných látek nutná, je třeba, aby jej pacient užil vždy buď 2 hodiny před podáním nebo 2 hodiny po podání přípravku Ursofalk.

Ursofalk může ovlivnit absorpci cyklosporinu ve střevě. Proto je nutno u pacientů léčených současně tímto přípravkem monitorovat hladiny cyklosporinu a případně upravit jeho dávkování.

V ojedinělých případech může Ursofalk snižovat absorpci ciprofloxacinu.

V klinických studiích se zdravými dobrovolníky současné podávání UDCA (500 mg/den) a rosuvastatinu (20 mg/den) vedlo k mírně zvýšeným plasmatickým hodnotám rosuvastatinu. Klinický význam této interakce také s ohledem na jiné statiny není znám.

U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že UDCA snižuje vrchol plasmatických koncentrací (C_{max}) a plochu pod křivkou (AUC) kalciového antagonisty nitrendipinu. Při současném užívání nitrendipinu a UDCA je doporučena pečlivá kontrola stavu pacienta a v případě potřeby zvýšení dávky nitrendipinu.

Bylo zaznamenáno snížení léčebného účinku dapsonu. Toto pozorování společně s *in vitro* nálezy by mohlo ukazovat na možnost indukce cytochromu P450 3A působením UDCA.

Nicméně při dobře navržené studii s budesonidem, který je znám jako substrát pro cytochrom P450 3A, nebyla indukce zjištěna.

Estrogeny a látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, jako je klofibrát, zvyšují sekreci cholesterolu v játrech, a tím mohou napomáhat vzniku žlučových kamenů, což je opačný efekt k působení UDCA při disoluci žlučových kamenů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv UDCA na fertilitu (viz bod 5.3). Údaje o působení UDCA na fertilitu u lidí nejsou k dispozici.

O užívání UDCA v těhotenství a jejich účincích na lidský plod, zejména v prvním trimestru, nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Studie na experimentálních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v časných stádiích březosti (viz bod 5.3).

Přípravek Ursofalk smí být v těhotenství použit výhradně tehdy, pokud je to prokazatelně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku mají být léčeny přípravkem Ursofalk jenom při současném použití spolehlivých antikoncepčních prostředků: doporučují se nehormonální opatření nebo perorální antikoncepce s nízkým obsahem estrogenů. Pacientky léčené přípravkem Ursofalk pro disoluci žlučových kamenů mají používat účinnou nehormonální antikoncepci, protože hormonální perorální antikoncepce může napomáhat vzniku žlučových kamenů.

Před zahájením léčby se musí vyloučit těhotenství.

Podle několika zdokumentovaných případů jsou hladiny UDCA v mateřském mléce u kojících žen velmi nízké a nežádoucí účinky u kojených dětí jsou nepravděpodobné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ursofalk nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované při klinických zkouškách a při léčbě přípravkem Ursofalk jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou seřazeny do tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a podle frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), Velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů MedDRA	Časté	Velmi vzácné	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Měkká stolice nebo průjem	Silné bolesti v pravém podžebří při léčbě PBC	Nauzea, zvracení
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Kalcifikace žlučových kamenů, dekompenzace cirhózy jater ¹	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		Kopřivka	Pruritus

¹ Pozorováno při léčbě pokročilých stadií PBC, po přerušení léčby částečně odezněla.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Ursofalk může mít za následek průjem. Obecně jiné příznaky předávkování jsou nepravděpodobné vzhledem k tomu, že UDCA se se zvyšující dávkou hůře vstřebává a ve zvýšené míře se vylučuje stolicí.

Při předávkování přípravku nejsou nutná žádná specifická opatření. Při průjemových stolicích se podávají tekutiny a elektrolyty jako symptomatická léčba.

Další informace pro zvláštní skupiny pacientů

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami UDCA (28-30 mg/kg/d) u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou (použití off-label) způsobila vyšší počet závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest -žlučové kyseliny a jejich deriváty ATC skupina: A05AA02

UDCA je přirozeně se vyskytující žlučová kyselina, která se v malém množství nachází v lidské žluči. Po perorálním podání inhibuje vstřebávání cholesterolu a snižuje jeho syntézu v játrech a vylučování endogenního cholesterolu do žluči. Postupné rozpouštění cholesterolových konkrementů je způsobeno pravděpodobně disperzí cholesterolu a vytvářením tekutých krystalů.

U cholestázy a onemocnění jater účinek UDCA spočívá, podle dosavadních poznatků, v relativní výměně lipofilních, detergenčních látek podobných, toxických žlučových kyselin za hydrofilní, cytoprotektivní a netoxickou UDCA. Spolu s tím se zlepšuje sekreční kapacita hepatocytů, stejně jako imunoregulační procesy.

Pediatrická populace

Cystická fibróza

Zkušenosti s léčbou k. ursodeoxycholovou (UDCA) jsou v případě pediatrických pacientů s hepatobiliárními poruchami spojenými s cystickou fibrózou (CFADH) dostupné z klinických studií trvajících 10 let i déle.

Je doloženo, že léčba pomocí UDCA je schopna omezit proliferaci žlučovodů, zastavuje progresi histologicky patrného poškození, a dokonce dokáže zvrátit hepato-biliární změny, podává-li se v časných stádiích CFADH. Aby byla léčba co nejúčinnější, je třeba začít s léčbou pomocí UDCA, jakmile je stanovena diagnóza CFADH.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

UDCA se po perorálním podání rychle vstřebává v jejunu a horní části ilea pasivním, v terminálním ileu aktivním transportem. Absorbované množství se pohybuje mezi 60-80 %. Po vstřebání se tato žlučová kyselina metabolizuje téměř úplnou konjugací s aminokyselinami glycinem a taurinem. Konjugáty se vylučují žlučí v tenkém střevě. „First pass-clearance“ dosahuje až 60 %.

V závislosti na denní dávce, na základním onemocnění jater a na jejich funkčním stavu je ve žluči kumulováno více hydrofilní UDCA. Zároveň se objevuje relativní pokles ostatních lipofilních žlučových kyselin.

Ve střevě jsou UDCA a její konjugáty degradovány střevními baktériemi. Vznikají kyseliny 7-keto-lithocholová a lithocholová. Kyselina lithocholová je hepatotoxická a u některých zvířecích druhů vyvolává parenchymatózní poškození jater. U lidí se tato kyselina vstřebává jen v malé míře. Vstřebaný podíl je v játrech detoxikován sulfatací.

Biologický poločas eliminace UDCA činí 3,5 až 5,8 dne.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Studie akutní toxicity u vybraných zvířecích druhů neprokázaly žádné toxické poškození.

Chronická toxicita

Ve studii subchronické toxicity u opic byl u zvířat, která dostávala vysoké dávky UDCA, zjištěn hepatotoxický účinek projevující se jednak funkčními změnami (včetně hodnot jaterních enzymů), jednak morfologickými změnami-proliferací žlučových, portálními zánětlivými ložisky a hepatocelulární nekrózou. Tyto toxické účinky jsou přisuzovány kyselině lithocholové, metabolitu UDCA, která u opic-na rozdíl od lidí-není detoxikována.

Karcinogenita a mutagenita

Genetické toxikologické testy *in vitro* a *in vivo* s UDCA byly negativní.

V dlouhodobých experimentálních studiích u myši a potkanů nebyly zjištěny žádné nálezy svědčící pro karcinogenitu nebo mutagenitu UDCA.

Studie zvláštní toxicity

Při pokusech u březích potkanů při dávce 2000 mg UDCA/kg tělesné hmotnosti měla novorozená mláďata malformaci ocásků. U králíků nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky, i když při dávce od 100 mg/kg tělesné hmotnosti byl zjištěn embryotoxický účinek.

UDCA neměla žádný vliv na fertilitu potkanů a neovlivňovala perinatální ani postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina benzoová, kyselina citronová, glycerol 85%, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karmelosy, chlorid sodný, dihydrát natrium citrátu, natrium-cyklamát, propylenglykol, čištěná voda, xylitol, citronové aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička 4 roky.

Po otevření spotřebujte do 4 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla (třída III) s plastovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem (PP/PE), nalévacím zařízením z PE a 5ml dávkovací odměrkou se 4 dílky vyznačenými na stupnici: 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml a 5 ml.

Velikosti balení:

Lahvička s 250 ml perorální suspenze
Lahvičky s 2 x 250 ml (= 500 ml) perorální suspenze

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr.5
79108 Freiburg
Německo
E-mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

43/837/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 10. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 2. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2024